

ВЛИЯНИЕ МАСЛА ЧЕРНОГО ТМИНА НА РАЗЛИЧНЫЕ ЗВЕНЬЯ ГЕМОСТАЗА КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКЗОГЕННОЙ ТРОМБИНЕМИИ

*Х.М. Алхасова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6108-6846>
*А.В. Зиновьева*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3572-3543>
*Е.Г. Никулина**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0447-2913>
*С.П. Калашникова**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3188-1878>
*М.А. Гагаро**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7909-0154>
*В.Г. Соловьев**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-2282>

*Югорский центр профессиональной патологии
(Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Ханты-Мансийск)

**Окружная клиническая больница
(Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Ханты-Мансийск)

***Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
(Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Ханты-Мансийск)

Исходя из распространенного применения в качестве биологически активной добавки масла черного тмина в профилактических целях, богатого фитохимического состава этого природного средства, а также отсутствия научных данных о его влиянии на гемостаз, **целью** настоящего исследования явилось изучение характера воздействия биологически активной добавки «Масло черного тмина “Эфиопское”» на тромбоцитарный и коагуляционный компоненты свертывающей системы крови в условиях экспериментальной тромбинемии. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 60 самцах неинбредных белых крыс. Изучены следующие параметры гемостаза в условиях экзогенной тромбинемии: протромбиновое время, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, содержание фибриногена и растворимых комплексов мономерного фибрина, активность антитромбина III, общее количество тромбоцитов и соотношение различных их форм. **Результаты.** Исследование показало, что предварительное, в течение 21 сут., введение масла черного тмина крысам (опытная группа) повышает их толерантность к тромбину, ограничивая запредельную активацию тромбоцитов, развитие тромбоцитопении и коагулопатии потребления по сравнению с крысами, не получающими эту биологически активную добавку (контроль). Выявленные в ходе эксперимента данные продемонстрировали протективный эффект перорального применения масла черного тмина в условиях спровоцированного гиперкоагуляционного стресса. Степень выраженности коагулопатии потребления в опытной группе была меньшей после 0,5 ч экспериментальной

Ответственный за переписку: Алхасова Ханна Майисовна, адрес: 628011, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Ханты-Мансийск, ул. Студенческая, д. 1А; e-mail: gulerkhalum@mail.ru

Для цитирования: Алхасова Х.М., Зиновьева А.В., Никулина Е.Г., Калашникова С.П., Гагаро М.А., Соловьев В.Г. Влияние масла черного тмина на различные звенья гемостаза крыс в условиях экзогенной тромбинемии // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 3. С. 263–273. DOI: 10.37482/2687-1491-Z113

тромбинемии, а через 1 ч показатели гемостаза более быстрыми темпами возвращались к исходным значениям по сравнению с контролем. Предполагаемой причиной подобного эффекта авторы считают способность антиоксидантов, входящих в состав указанной добавки, ограничивать процессы свободнорадикального окисления: черный тмин является совокупным природным антиоксидантом, богатым флавоноидами, фенолокислотами, дубильными веществами и терпеновыми соединениями. Результаты исследования доказывают перспективность дальнейшего изучения влияния компонентов биологически активной добавки «Масло черного тмина “Эфиопское”» на различные звенья гемостаза в качестве неспецифического средства.

Ключевые слова: *масло черного тмина, чернушка посевная, Nigella sativa, фитохимический состав, биологические свойства, тромбинемия, гемостаз, природный антикоагулянт.*

Расстройства гемостаза занимают одно из важнейших мест в картине общей патологии человека, имея широкую распространенность и достаточно высокий риск развития неблагоприятных осложнений.

Поиски средств коррекции данных нарушений до настоящего времени были направлены на борьбу с последствиями усиленного тромбогенеза. В клинической практике широко используются антикоагулянты прямого (гепарины, ингибиторы активности индивидуальных факторов свертывания) и непрямого (антивитамины К) действия, дезагреганты, имеющие ряд негативных свойств. Так, при назначении обычной дозы антикоагулянтов вместе с их синергистами могут возникать кровотечения, тромбоцитопения, синдром отмены.

В последние десятилетия активно ведется поиск современных высокоэффективных препаратов, дающих неспецифический гипокоагулемический эффект на фоне комплексного позитивного воздействия [1–4]. Среди них – полиненасыщенные жирные кислоты, различные антиоксиданты, включая жирорастворимые витамины (токоферолы, терпены, биофлавоноиды, цитокинины), которые являются составными компонентами биологически активной добавки (БАД) «Масло черного тмина».

Nigella sativa (черный тмин, чернушка посевная, «благословенное семя») – однолетнее травянистое растение, широко выращиваемое в странах Средиземноморья, Ближнего Востока,

Восточной Европы и Западной Азии, относится к семейству *Ranunculaceae* (лютиковые) [5]. Семена черного тмина много веков использовались в качестве приправы к различным блюдам персидской кухни, таким как хлеб, йогурт, соленья, соусы и салаты. Особую популярность в странах Ближнего Востока это растение получило после слов пророка Мухаммада «Лечитесь черным тмином, ибо в нем исцеление от всех болезней, кроме смерти», что и стало причиной его активного использования как нутрицевтического средства, применяемого для профилактики множества болезней. Также чернушка посевная упоминается в Ветхом Завете (в Книге пророка Исаяи), где обозначается как «кетза». Применение семян и масла черного тмина, как показывают исследования последних десятилетий, вполне оправданно благодаря его богатому фитохимическому составу [6, 7].

Черный тмин содержит нелетучие (флавоноиды, фенолокислоты, дубильные вещества) и летучие (в т. ч. терпеновые) соединения. Различные исследования эфирного масла черного тмина выявили в нем присутствие молекул разной природы, включая такие терпеновые соединения, как тимохинон, тимогидрохинон, тимол, карвакрол, фелландрен, α -пинен и β -пинен. Из экстрагируемых фенольных соединений в семенах черного тмина содержатся галловая, феруловая, ванилиновая, п-кумаровая, хлорогеновая кислоты, катехин, кверцетин, апигенин, рутин, нигельфлавонозид В и флавоон. В семенах черного тмина были выделены

и идентифицированы различные алкалоиды: нигеллицин, состоящий из ядра индазола, нигеллимин, представляющий собой молекулу изохинолина, а также N-оксид нигеллимина и, наконец, нигеллидин, представляющий собой молекулу индазольной природы. В составе семян и надземной части растения обнаружены сапонины. Выявлено, что семена черного тмина богаты жирами (30–37,8 %), белками и углеводами, а также содержат сырую клетчатку, минералы (Na, Cu, Zn, P и Ca) и витамины (тиамин, ниацин, фолиевую кислоту, ретинола ацетат, токоферола ацетат и др.). Кроме того, *Nigella sativa* содержит различные типы жирных кислот, например, в семенах *Nigella sativa* наиболее распространены линолевая (55,6 %), олеиновая (23,4 %) и пальмитиновая (12,5 %) кислоты, в небольших количествах (с содержанием от 0,5 до 3,4 %) присутствуют стеариновая, лауриновая, миристиновая, линоленовая и эйкозодиеновая кислоты. Отмечено, что семена *Nigella sativa* обладают низкой токсичностью [6–8].

В отдельных литературных источниках обсуждается вопрос антиоксидантного, сосудорасширяющего, антибактериального, противовоспалительного, иммуномодулирующего, нейропротекторного, гепатопротекторного и ранозаживляющего действия изучаемой БАД. Положительная динамика от приема семян или масла черного тмина наблюдается при сахарном диабете, гипертонии, гиперлипидемиях, что обусловлено действием различных компонентов данной БАД на организм [9–11], но при этом отсутствуют данные о ее влиянии на состояние свертывающей системы крови.

Опираясь на современные сведения о химическом составе черного тмина, мы посчитали перспективным изучить характер и направленность воздействия его на свертывание крови в условиях активации гемостаза, а также оценить его влияние на различные звенья гемостаза.

Цель исследования – изучение характера влияния масла черного тмина (МЧТ) на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз в условиях экспериментальной тромбинемии.

Материалы и методы. Для эксперимента использовались 60 самцов 4-месячных неинбредных белых крыс массой 250–300 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животные содержались на смешанном сбалансированном рационе с оптимальным соотношением белков, липидов и углеводов. Животные были разделены на 5 групп по 12 особей: интактная; 1-я контрольная – не получавшая МЧТ, исследуемая через 0,5 ч после введения тромбина; 2-я контрольная – не получавшая МЧТ, исследуемая через 1 ч после введения тромбина; 1-я опытная – получавшая МЧТ, исследуемая через 0,5 ч после введения тромбина; 2-я опытная – получавшая МЧТ, исследуемая через 1 ч после введения тромбина. Животным из опытных групп вводили перорально БАД «Масло черного тмина “Эфиопское”» (ISAR.CO, г. Каир) в дозе 0,5 мл на ежедневной основе в течение 21 сут., в соответствии с инструкцией по применению. Дозы изучаемой субстанции для животных были адекватными рекомендуемым дозам для человека, не вызывающими токсических эффектов.

Содержание животных в виварии и проведение экспериментов соответствовали принципам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Экзогенную тромбинемии вызывали внутривенным введением в яремную вену взвеси тромбина (1,67 НИН на 100 г массы тела) в физиологическом растворе хлорида натрия, не вызывающей гибель животных. Болезненные манипуляции проводили, подвергая животных наркозу диэтиловым эфиром. Яремные вены обнажали овальным разрезом. В одну из яремных вен вводили инъекцию, забор крови осуществляли из симметричной яремной вены (через 0,5 и 1 ч после инъекции, в зависимости от группы животных). Кровь для коагулологических исследований стабилизировали 3,8 %-м раствором цитрата натрия в соотношении 1:9, а также 0,1 %-м забуференным раствором глю-

таральдегида (для исследования морфологии тромбоцитов).

Параметры коагуляционного гемостаза – протромбиновое время, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, содержание фибриногена – оценивали на коагулографе Cormau (Польша), активность антитромбина III и растворимых комплексов мономерного фибрина определяли согласно инструкциям к наборам фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул). Общее количество тромбоцитов, содержание дискоцитов и активированных форм тромбоцитов (в абсолютных и относительных значениях) выявляли с помощью прямой микроскопии в камере Горяева [12]. Толерантность к тромбину оценивали по степени уменьшения содержания фибриногена через 30 мин после введения в кровь тромбина [13, 14].

Результаты исследования, имеющие цифровое выражение, анализировали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений с использованием программы Microsoft Excel. Для оценки достоверности отличий вы-

числяли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и степень вероятности (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Введение тромбина крысам уже через 0,5 ч привело к развитию коагулопатии потребления (1-я контрольная группа; табл. 1). Протромбиновое время увеличилось на 75,5 %, тромбиновое время – на 107 %, содержание фибриногена упало в 2,7 раза. Наблюдалось снижение активности антитромбина III (на 17,6 %) на фоне прироста содержания растворимых комплексов мономерного фибрина.

Одновременно тромбинемия вызвала уменьшение на 54 % содержания тромбоцитов, что свидетельствует о существенной активации клеточного звена гемостаза и адекватности подобранных доз вводимого тромбина (1-я контрольная группа; табл. 2). В условиях столь выраженной тромбоцитопении это сопровождалось приростом среди циркулирующих клеток активированных форм (их относительное содержание выросло почти в 2 раза). Абсолютное и относительное содержание дискоцитов снизилось.

Таблица 1

**СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМОКОАГУЛЯЦИИ У КРЫС,
ПОЛУЧАВШИХ И НЕ ПОЛУЧАВШИХ МЧТ, ЧЕРЕЗ 0,5 ч ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВЗВЕСИ ТРОМБИНА
(по 12 крыс в группе), $M \pm m$**
**STATE OF PLASMA COAGULATION IN RATS
ADMINISTERED AND NOT ADMINISTERED WITH BLACK CUMIN OIL
0.5 h AFTER INJECTING THROMBIN SUSPENSION (12 rats per group), $M \pm m$**

Показатель	Интактная группа	1-я контрольная группа (без МЧТ)	1-я опытная группа (с МЧТ)
АЧТВ, с	28,8±1,3	25,6±1,7*	26,4±1,5*
ПТВ, с	20,1±4,5	35,2±4,5*	32,4±3,6*
ТВ, с	30,0±1,2	62,1±4,4*	61,1±3,5*
ФГ, г/л	3,22±0,05	1,20±0,05*	1,42±0,07* ⁰
РКМФ, мг/%	6,3±0,3	13,3±2,0*	17,0±3,2*
АТ-III, %	103,2±4,5	85,0±2,0*	88,3±0,6* ⁰
ТТ, %	–	100,5±1,0	118,4±3,3 ⁰

Примечание. Сокращения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; ФГ – содержание фибриногена; РКМФ – активность растворимых комплексов мономерного фибрина; АТ-III – активность антитромбина III; ТТ – толерантность к тромбину. Установлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$): * – от показателей интактной группы; ⁰ – от показателей 1-й контрольной группы.

Таблица 2

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ У КРЫС,
ПОЛУЧАВШИХ И НЕ ПОЛУЧАВШИХ МЧТ, ЧЕРЕЗ 0,5 ч ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВЗВЕСИ ТРОМБИНА
(по 12 крыс в группе), $M \pm m$**

**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PLATELETS IN RATS
ADMINISTERED AND NOT ADMINISTERED WITH BLACK CUMIN OIL
0.5 h AFTER INJECTING THROMBIN SUSPENSION (12 rats per group), $M \pm m$**

Показатель	Интактная группа	1-я контрольная группа (без МЧТ)	1-я опытная группа (с МЧТ)
PLTm, $10^9/\text{л}$	1220±38	559±13*	629±37* ⁰
Дискоциты, $10^9/\text{л}$	1042±23	421±11*	491±21* ⁰
Дискоциты, %	85,4±1,2	75,0±0,1	78,2±0,3* ⁰
АФ, $10^9/\text{л}$	178±15	138±33	138±21
АФ, %	14,6±1,2	25,0±0,4	21,7±0,5* ⁰

Примечание. Сокращения: PLTm – содержание тромбоцитов (микроскопия), АФ – активированные формы тромбоцитов. Обозначения – см. табл. 1.

Через 1 ч после введения тромбина у животных (2-я контрольная группа) не наблюдалось нивелирования признаков гипокоагулемии: тромбиновое время, активность антитромбина III и растворимых комплексов мономерного фибрина оставались неизменными, а содержание фибриногена и протромбиновое время лишь обозначили тенденцию к возвращению на исходный уровень. Сохранялись высокая сте-

пень тромбоцитопении, относительно высокое содержание активированных форм тромбоцитов на фоне снижения количества дискоцитов (табл. 3, 4, см. с. 268).

Реакция на введение тромбина животных, получавших МЧТ, выглядела иначе. Через 0,5 ч (1-я опытная группа) также наблюдалась коагулопатия потребления, но она была менее выражена, чем в контроле (1-я контрольная

Таблица 3

**СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМОКОАГУЛЯЦИИ У КРЫС,
ПОЛУЧАВШИХ И НЕ ПОЛУЧАВШИХ МЧТ, ЧЕРЕЗ 1 ч ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВЗВЕСИ ТРОМБИНА
(по 12 крыс в группе), $M \pm m$**

**STATE OF PLASMA COAGULATION IN RATS
ADMINISTERED AND NOT ADMINISTERED WITH BLACK CUMIN OIL
1 h AFTER INJECTING THROMBIN SUSPENSION (12 rats per group), $M \pm m$**

Показатель	Интактная группа	2-я контрольная группа (без МЧТ)	2-я опытная группа (с МЧТ)
АЧТВ, с	28,8±1,3	29,1±0,4*	29,2±1,3*
ПТВ, с	20,1±4,5	26,6±0,5*	28,1±0,9*
ТВ, с	30,0±1,2	63,9±2,5*	65,6±3,5*
ФГ, г/л	3,22±0,05	1,40±0,03*	1,28±0,08*
РКМФ, мг/%	6,3±0,3	17,0±2,3*	16,8±2,4*
АТ-III, %	103,2±4,5	87,0±1,1*	87,8±0,5*

Примечание. Сокращения – см. табл. 1. Установлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$): * – от показателей интактной группы.

Таблица 4

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ У КРЫС,
ПОЛУЧАВШИХ И НЕ ПОЛУЧАВШИХ МЧТ, ЧЕРЕЗ 1 Ч ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВЗВЕСИ ТРОМБИНА
(по 12 крыс в группе), $M \pm m$**

**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PLATELETS IN RATS
ADMINISTERED AND NOT ADMINISTERED WITH BLACK CUMIN OIL
1 h AFTER INJECTING THROMBIN SUSPENSION (12 rats per group), $M \pm m$**

Показатель	Интактная группа	2-я контрольная группа (без МЧТ)	2-я опытная группа (с МЧТ)
PLTm, $10^9/\text{л}$	1220±38	577±9	703±21* ⁰
Дискоциты, $10^9/\text{л}$	1042±23	436±12	568±22* ⁰
Дискоциты, %	85,4±1,2	76,3±1,1	81,1±0,5* ⁰
АФ, $10^9/\text{л}$	178±15	141±21	135±16
АФ, %	14,6±1,2	24,1±1,2	19,3±1,6* ⁰

Примечание. Сокращения – см. табл. 2. Установлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$): * – от показателей интактной группы; ⁰ – от показателей 2-й контрольной группы.

группа): в меньшей степени отмечалась гипофибриногенемия, уменьшилась и степень потребления антитромбина III.

Известно, что содержание фибриногена через 0,5 ч после введения тромбина является интегральным маркером толерантности системы к прокоагулянту. Коллективом авторов была разработана математическая формула, отражающая этот показатель [14]. В данном случае, согласно расчету, в контроле (1-я контрольная группа) толерантность к тромбину составила 100,5 %, а на фоне введения МЧТ (1-я опытная группа) – 118,4 %, т. е. возросла на 18 %.

Со стороны тромбоцитарного гемостаза на фоне приема МЧТ через 0,5 ч (1-я опытная группа) наблюдались следующие изменения: как и в контроле (1-я контрольная группа), снизилось содержание тромбоцитов, но в значительно меньшей степени (на 48,4 %); меньше оказались прирост содержания активированных форм и падение уровня дискоцитов.

Через 1 ч у крыс, получавших МЧТ (2-я опытная группа), обнаружили более интенсивные темпы возвращения показателей к исходным значениям по сравнению с контролем (2-я контрольная группа).

Обсуждение. Одной из актуальных проблем современной биомедицины является влияние реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) на течение биохимических процессов. Процессы ПОЛ необходимы в нормальной жизнедеятельности, и их физиологическая роль заключается в выработке эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов). В условиях физиологической нормы процессы липопероксидации чрезмерно не активируются благодаря антиоксидантной системе, которая ограничивает эффекты ПОЛ на клеточном и внеклеточном уровнях. Процессы липопероксидации, происходящие в тромбоцитах и эндотелии, могут вызвать деформирование мембранного комплекса, изменение активности мембраносвязанных ферментов, а следовательно, и изменения морфологических структур и функциональной активности клеток, провоцируя запуск воспалительного каскада, приводящий к адгезии, активации и накоплению моноцитов, тромбоцитов и гладкомышечных клеток [15].

Данные научной литературы показывают, что как при активации гемостаза усиливаются процессы липопероксидации, так и активация липопероксидации может привести к уско-

рению тромбиногенеза. Указанные процессы являются взаимопотенцирующими по типу «тромбинемия → активация липопероксидации → активация тромбинемии → ...» или «активация липопероксидации → активация тромбинемии → активация липопероксидации → ...» [16].

Антиоксидантные, подавляющие взаимодействие тромбоцитов с эндотелием и антикоагулянтные свойства фенольных соединений были показаны в ряде исследований зарубежных авторов, при этом отмечено, что подобный эффект может быть обусловлен ингибированием продукции активных форм кислорода в тромбоцитах [17]. Природные полифенолы (или флавоноиды) действуют как эффективные поглотители свободных радикалов и активных форм кислорода благодаря ароматическим структурным особенностям, наличию множественных гидроксильных групп и циклической сопряженной системе [18]. Они обладают способностью снижать продукцию активных форм кислорода, что позволяет им предотвращать окислительные повреждения биомолекул (липидов, белков, ДНК) и тем самым уменьшать воспаление тканей [19]. А у танинов, в свою очередь, некоторыми авторами был обнаружен сосудорасширяющий эффект (за счет выработки оксида азота) [20]. Потребление продуктов, богатых полифенолами, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Исследования показывают, что полифенолы также оказывают благотворное влияние на сосудистые заболевания, блокируя агрегацию тромбоцитов, а также предотвра-

щая окисление липопротеинов низкой плотности, снижая эндотелиальную дисфункцию, кровяное давление, улучшая антиоксидантную защиту и облегчая воспалительные реакции [22, 23].

Благодаря фитохимическому составу, черный тмин является совокупным природным антиоксидантом, богатым флавоноидами, фенолокислотами, дубильными веществами и терпеновыми соединениями. Полученные в ходе эксперимента данные показали протективное действие перорального применения МЧТ в условиях спровоцированного гиперкоагуляционного стресса. Степень выраженности коагулопатии потребления в опытной группе была ниже спустя 0,5 ч экспериментальной тромбинемии, а через 1 ч показатели гемостаза более быстрыми темпами возвращались к исходным значениям по сравнению с контролем. Еще более очевидно этот эффект проявился в отношении тромбоцитарного звена, сопровождаясь ограничением прироста активированных клеточных форм и уменьшением степени развития тромбоцитопении, что согласуется с научными данными о влиянии ПОЛ и антиоксидантов на функциональную активность тромбоцитов и об антиоксидантных свойствах *Nigella sativa* [22–25].

Результаты исследования позволяют считать перспективным изучение влияния компонентов БАД «Масло черного тмина “Эфиопское”» на различные звенья гемостаза в качестве средств неспецифического воздействия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Калашикова С.П., Соловьев В.Г. Состояние гемостаза на фоне введения в рацион медвежьего жира при экзо- и эндогенной тромбинемии // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № 6. С. 24–29.
2. Калашикова С.П., Соловьев В.Г. Влияние биологически активной добавки «Медвежий жир» на состояние параметров гемостаза животных в условиях физиологической нормы // *Липидология – наука XXI века: материалы I Междунар. науч.-практ. интернет-конф.* (Москва, 26 ноября 2013 г.). М., 2014. С. 100–103.
3. Калашикова С.П. Состояние гемостаза на фоне введения биологически активной добавки «Медвежий жир» при экзо- и эндогенной тромбинемии (экспериментальное исследование): дис. ... канд. биол. наук. Ханты-Мансийск, 2013. 119 с.

4. Гагаро М.А. Коррекция природными цеолитами гомеостатических сдвигов при активации свертывания крови: дис. ... канд. биол. наук. Ханты-Мансийск, 2007. 138 с.
5. Прохоров В.Н. Нигелла – ценная хозяйственно-полезная культура (обзор литературы) // Овощи России. 2021. № 4. С. 111–123. DOI: [10.18619/2072-9146-2021-4-111-123](https://doi.org/10.18619/2072-9146-2021-4-111-123)
6. Yessuf A.M. Phytochemical Extraction and Screening of Bio Active Compounds from Black Cumin (*Nigella sativa*) Seeds Extract // Am. J. Life Sci. 2015. Vol. 3, № 5. P. 358–364. DOI: [10.11648/j.ajls.20150305.14](https://doi.org/10.11648/j.ajls.20150305.14)
7. Dalli M., Bekkouch O., Azizi S.-E., Azghar A., Gseyra N., Kim B. *Nigella sativa* L. Phytochemistry and Pharmacological Activities: A Review (2019–2021) // Biomolecules. 2022. Vol. 12, № 1. Art. № 20. DOI: [10.3390/biom12010020](https://doi.org/10.3390/biom12010020)
8. Farhan N., Salih N., Salimon J. Physiochemical Properties of Saudi *Nigella sativa* L. ('Black Cumin') Seed Oil // OCL. 2021. Vol. 28. Art. № 11. DOI: [10.1051/oc/2020075](https://doi.org/10.1051/oc/2020075)
9. Abd-Rabou A.A., Edris A.E. Cytotoxic, Apoptotic, and Genetic Evaluations of *Nigella sativa* Essential Oil Nanoemulsion Against Human Hepatocellular Carcinoma Cell Lines // Cancer Nano. 2021. Vol. 12. Art. № 28. DOI: [10.1186/s12645-021-00101-y](https://doi.org/10.1186/s12645-021-00101-y)
10. Silva A.F.C., Haris P.I., Serralheiro M.L., Pacheco R. Mechanism of Action and the Biological Activities of *Nigella sativa* Oil Components // Food Biosci. 2020. Vol. 38. Art. № 100783. DOI: [10.1016/j.fbio.2020.100783](https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100783)
11. Karacil Ermumcu M.S. Biological Activities of Black Cumin (*Nigella sativa*) Seed Oil // Multiple Biological Activities of Unconventional Seed Oils / ed. by A.A. Mariod. London: Academic Press, 2022. P. 43–53.
12. Шутикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2000. 222 с.
13. Бишевский А.Ш. Механизм взаимосвязи между гемостазом и ПОЛ // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы 1-й Всерос. науч. конф. (Москва, 5–6 февраля 2003 г.) / М-во здравоохранения РФ, РАМН. М., 2003. С. 16.
14. Алборов П.Г. Влияние ингибиторов превращения арахидоновой кислоты на гемостаз в зависимости от перекисного окисления липидов: дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2002. 147 с.
15. Poznyak A.V., Nikiforov N.G., Markin A.M., Kashirskikh D.A., Myasoedova V.A., Gerasimova E.V., Orekhov A.N. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis // Front. Pharmacol. 2020. Vol. 11. Art. № 613780. DOI: [10.3389/fphar.2020.613780](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.613780)
16. Ральченко И.В. Роль тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в реализации связи между гемостазом и перекисным окислением липидов: дис. ... д-ра биол. наук. Тюмень, 1998. 238 с.
17. Olas B. The Antioxidant, Anti-Platelet and Anti-Coagulant Properties of Phenolic Compounds, Associated with Modulation of Hemostasis and Cardiovascular Disease, and Their Possible Effect on COVID-19 // Nutrients. 2022. Vol. 14, № 7. Art. № 1390. DOI: [10.3390/nu14071390](https://doi.org/10.3390/nu14071390)
18. Salisbury D., Bronas U. Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Impact on Endothelial Dysfunction // Nurs. Res. 2015. Vol. 64, № 1. P. 53–66. DOI: [10.1097/NNR.0000000000000068](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000068)
19. Zhang H., Tsao R. Dietary Polyphenols, Oxidative Stress and Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects // Curr. Opin. Food Sci. 2016. № 8. P. 33–42. DOI: [10.1016/j.cofs.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.02.002)
20. Marcińczyk N., Gromotowicz-Popławska A., Tomczyk M., Chabielska E. Tannins as Hemostasis Modulators // Front. Pharmacol. 2022. Vol. 12. Art. № 806891. DOI: [10.3389/fphar.2021.806891](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806891)
21. Khan J., Deb P.K., Priya S., Medina K.D., Devi R., Walode S.G., Rudrapal M. Dietary Flavonoids: Cardioprotective Potential with Antioxidant Effects and Their Pharmacokinetic, Toxicological and Therapeutic Concerns // Molecules. 2021. Vol. 26, № 13. Art. № 4021. DOI: [10.3390/molecules26134021](https://doi.org/10.3390/molecules26134021)
22. Rudrapal M., Khairnar S.J., Khan J., Dukhyil A.B., Ansari M.A., Alomary M.N., Alshabrimi F.M., Palai S., Deb P.K., Devi R. Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action // Front. Pharmacol. 2022. Vol. 13. Art. № 806470. DOI: [10.3389/fphar.2022.806470](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806470)
23. Woźniak P., Kontek B., Skalski B., Król A., Róžański W., Olas B. Oxidative Stress and Hemostatic Parameters in Patients with Nephrolithiasis Before and After Ureteroscopic Lithotripsy // Front. Physiol. 2019. Vol. 10. Art. № 799. DOI: [10.3389/fphys.2019.00799](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00799)
24. Bordoni L., Fedeli D., Nasuti C., Maggi F., Papa F., Wabitsch M., De Caterina R., Gabbianelli R. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of *Nigella sativa* Oil in Human Pre-Adipocytes // Antioxidants (Basel). 2019. Vol. 8, № 2. Art. № 51. DOI: [10.3390/antiox8020051](https://doi.org/10.3390/antiox8020051)

25. Hameed S., Imran A., un Nisa M., Arshad M.S., Saeed F., Arshad M.U., Khan M.A. Characterization of Extracted Phenolics from Black Cumin (*Nigella sativa* linn), Coriander Seed (*Coriandrum sativum* L.), and Fenugreek Seed (*Trigonella foenum-graecum*) // Int. J. Food Prop. 2019. Vol. 22, № 1. P. 714–726. DOI: [10.1080/10942912.2019.1599390](https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1599390)

References

1. Kalashnikova S.P., Solov'ev V.G. Sostoyanie gemostaza na fone vvedeniya v ratsion medvezh'ego zhira pri ekzo- i endogennoy trombinemii [State of Homeostasis Under Administration of Bear Fat in Rats with Exogenous and Endogenous Thrombinemia]. *Voprosy pitaniya*, 2016, vol. 85, no. 6, pp. 24–29.
2. Kalashnikova S.P., Solov'ev V.G. Vliyanie biologicheskii aktivnoy dobavki "Medvezhiy zhir" na sostoyanie parametrov gemostaza zhivotnykh v usloviyakh fiziologicheskoy normy [Influence of the "Bear Fat" Dietary Supplement on the Parameters of Haemostasis in Physiologically Normal Animals]. *Lipidologiya – nauka XXI veka* [Lipidology: Science of the 21st Century]. Moscow, 2014, pp. 100–103.
3. Kalashnikova S.P. Sostoyanie gemostaza na fone vvedeniya biologicheskii aktivnoy dobavki "Medvezhiy zhir" pri ekzo- i endogennoy trombinemii (eksperimental'noe issledovanie) [The State of Haemostasis at the Administration of the "Bear Fat" Dietary Supplement in Exogenous and Endogenous Thrombinemia (Experimental Study): Diss.]. Khanty-Mansiysk, 2013. 119 p.
4. Gagaro M.A. Korrektsiya prirodnyimi tseolitami gomeostaticheskikh sdvigov pri aktivatsii svertyvaniya krovi [Correction of Homeostatic Shifts by Natural Zeolites During Activation of Blood Coagulation: Diss.]. Khanty-Mansiysk, 2007. 138 p.
5. Prokhorov V.N. Nigella – tsennaya khozyaystvenno-poleznaya kul'tura (obzor literatury) [Nigella Is a Valuable Economically Useful Crop (Literature Review)]. *Ovoshchi Rossii*, 2021, no. 4, pp. 111–123. DOI: [10.18619/2072-9146-2021-4-111-123](https://doi.org/10.18619/2072-9146-2021-4-111-123)
6. Yessuf A.M. Phytochemical Extraction and Screening of Bio Active Compounds from Black Cumin (*Nigella sativa*) Seeds Extract. *Am. J. Life Sci.*, 2015, vol. 3, no. 5, pp. 358–364. DOI: [10.11648/j.ajls.20150305.14](https://doi.org/10.11648/j.ajls.20150305.14)
7. Dalli M., Bekkouch O., Azizi S.-E., Azghar A., Gseyra N., Kim B. *Nigella sativa* L. Phytochemistry and Pharmacological Activities: A Review (2019–2021). *Biomolecules*, 2022, vol. 12, no. 1. Art. no. 20. DOI: [10.3390/biom12010020](https://doi.org/10.3390/biom12010020)
8. Farhan N., Salih N., Salimon J. Physiochemical Properties of Saudi *Nigella sativa* L. ('Black Cumin') Seed Oil. *OCL*, 2021, vol. 28. Art. no. 11. DOI: [10.1051/ocl/2020075](https://doi.org/10.1051/ocl/2020075)
9. Abd-Rabou A.A., Edris A.E. Cytotoxic, Apoptotic, and Genetic Evaluations of *Nigella sativa* Essential Oil Nanoemulsion Against Human Hepatocellular Carcinoma Cell Lines. *Cancer Nano*, 2021, vol. 12. Art. no. 28. DOI: [10.1186/s12645-021-00101-y](https://doi.org/10.1186/s12645-021-00101-y)
10. Silva A.F.C., Haris P.I., Serralheiro M.L., Pacheco R. Mechanism of Action and the Biological Activities of *Nigella sativa* Oil Components. *Food Biosci.*, 2020, vol. 38. Art. no. 100783. DOI: [10.1016/j.fbio.2020.100783](https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100783)
11. Karacil Ermumcu M.S. Biological Activities of Black Cumin (*Nigella sativa*) Seed Oil. Mariod A.A. (ed.). *Multiple Biological Activities of Unconventional Seed Oils*. London, 2022, pp. 43–53.
12. Shitikova A.S. *Trombotsitarnyy gemostaz* [Platelet Haemostasis]. St. Petersburg, 2000. 222 p.
13. Byshevskiy A.Sh. Mekhanizm vzaimosvyazi mezhdu gemostazom i POL [The Mechanism of the Relationship Between Hemostasis and LPO]. *Klinicheskaya gemostaziologiya i gemoreologiya v serdechno-sosudistoy khirurgii* [Clinical Haemostasiology and Haemorheology in Cardiovascular Surgery]. Moscow, 2003, p. 16.
14. Alborov R.G. Vliyanie ingibitorov prevrashcheniya arakhidonovoy kisloty na gemostaz v zavisimosti ot perekisnogo okisleniya lipidov [Influence of Arachidonic Acid Conversion Inhibitors on Haemostasis Depending on Lipid Peroxidation: Diss.]. Tyumen, 2002. 147 p.
15. Poznyak A.V., Nikiforov N.G., Markin A.M., Kashirskikh D.A., Myasoedova V.A., Gerasimova E.V., Orekhov A.N. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11. Art. no. 613780. DOI: [10.3389/fphar.2020.613780](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.613780)
16. Ral'chenko I.V. Rol' trombotsitov, eritrotsitov i leykotsitov v realizatsii svyazi mezhdu gemostazom i perekisnym okisleniem lipidov [Role of Thrombocytes, Erythrocytes and Leukocytes in the Implementation of the Relationship Between Haemostasis and Lipid Peroxidation: Diss.]. Tyumen, 1998. 238 p.

17. Olas B. The Antioxidant, Anti-Platelet and Anti-Coagulant Properties of Phenolic Compounds, Associated with Modulation of Hemostasis and Cardiovascular Disease, and Their Possible Effect on COVID-19. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 7. Art. no. 1390. DOI: [10.3390/nu14071390](https://doi.org/10.3390/nu14071390)
18. Salisbury D., Bronas U. Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Impact on Endothelial Dysfunction. *Nurs. Res.*, 2015, vol. 64, no. 1, pp. 53–66. DOI: [10.1097/NNR.0000000000000068](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000068)
19. Zhang H., Tsao R. Dietary Polyphenols, Oxidative Stress and Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects. *Curr. Opin. Food Sci.*, 2016, no. 8, pp. 33–42. DOI: [10.1016/j.cofs.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.02.002)
20. Marcińczyk N., Gromotowicz-Popławska A., Tomczyk M., Chabielska E. Tannins as Hemostasis Modulators. *Front. Pharmacol.*, 2022, vol. 12. Art. no. 806891. DOI: [10.3389/fphar.2021.806891](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806891)
21. Khan J., Deb P.K., Priya S., Medina K.D., Devi R., Walode S.G., Rudrapal M. Dietary Flavonoids: Cardioprotective Potential with Antioxidant Effects and Their Pharmacokinetic, Toxicological and Therapeutic Concerns. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 13. Art. no. 4021. DOI: [10.3390/molecules26134021](https://doi.org/10.3390/molecules26134021)
22. Rudrapal M., Khairnar S.J., Khan J., Dukhyil A.B., Ansari M.A., Alomary M.N., Alshabrmi F.M., Palai S., Deb P.K., Devi R. Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. *Front. Pharmacol.*, 2022, vol. 13. Art. no. 806470. DOI: [10.3389/fphar.2022.806470](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806470)
23. Woźniak P., Kontek B., Skalski B., Król A., Rózański W., Olas B. Oxidative Stress and Hemostatic Parameters in Patients with Nephrolithiasis Before and After Ureteroscopic Lithotripsy. *Front. Physiol.*, 2019, vol. 10. Art. no. 799. DOI: [10.3389/fphys.2019.00799](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00799)
24. Bordoni L., Fedeli D., Nasuti C., Maggi F., Papa F., Wabitsch M., De Caterina R., Gabbianelli R. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of *Nigella sativa* Oil in Human Pre-Adipocytes. *Antioxidants (Basel)*, 2019, vol. 8, no. 2. Art. no. 51. DOI: [10.3390/antiox8020051](https://doi.org/10.3390/antiox8020051)
25. Hameed S., Imran A., un Nisa M., Arshad M.S., Saeed F., Arshad M.U., Khan M.A. Characterization of Extracted Phenolics from Black Cumin (*Nigella sativa* linn), Coriander Seed (*Coriandrum sativum* L.), and Fenugreek Seed (*Trigonella foenum-graecum*). *Int. J. Food Prop.*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 714–726. DOI: [10.1080/10942912.2019.1599390](https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1599390)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z113

Hanna M. Alkhasova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6108-6846>
Albina V. Zinov'eva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3572-3543>
Elena G. Nikulina*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0447-2913>
Svetlana P. Kalashnikova*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3188-1878>
Margarita A. Gagaro*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7909-0154>
Vladimir G. Solov'ev*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-2282>

*Yugra Centre for Occupational Pathology
(Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

**District Clinical Hospital
(Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

***Khanty-Mansiysk State Medical Academy
(Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

EFFECT OF BLACK CUMIN OIL ON VARIOUS COMPONENTS OF HAEMOSTASIS IN RATS WITH EXOGENOUS THROMBINEMIA

Black cumin oil has a rich phytochemical composition and is widely used as a dietary supplement for preventive purposes. However, there is a lack of scientific data on its effect on haemostasis. Thus, the **purpose** of this paper was to study the nature of the effect of the dietary supplement Ethiopian Black

Cumin Oil on the platelet and coagulation components of the coagulation system under experimental thrombinemia. **Materials and methods.** The research involved 60 white non-inbred male rats. The following haemostasis parameters under exogenous thrombinemia were studied: prothrombin time, thrombin time, activated partial thromboplastin time, content of fibrinogen and soluble fibrin monomer complexes, antithrombin III activity, total platelet count and the ratio of different forms of platelets. **Results.** The research showed that pre-administration, in the course of 21 days, of black cumin oil to rats (experimental group) increases their tolerance to thrombin, limiting excessive platelet activation, development of thrombocytopenia and consumption coagulopathy compared with the control group. The data obtained during the experiment revealed a protective effect of oral administration of black cumin oil under provoked hypercoagulation stress. Consumption coagulopathy in the test group was less pronounced after 0.5 hours of experimental thrombinemia; after 1 hour, haemostasis parameters returned to baseline values at a faster rate compared to the control. The supposed mechanism behind this effect is the ability of the antioxidants in this dietary supplement to limit the processes of free radical oxidation: black cumin is a combined natural antioxidant rich in flavonoids, phenolic acids, tannins and terpene compounds. The results of the research indicate good prospects for further studies into the effect of the dietary supplement Ethiopian Black Cumin Oil on various components of haemostasis as a non-specific agent.

Keywords: *black cumin oil, black caraway, Nigella sativa, phytochemical composition, biological properties, thrombinemia, haemostasis, natural anticoagulant.*

Received 20 April 2022
Accepted 10 June 2022
Published 27 September 2022

Поступила 20.04.2022
Принята 10.06.2022
Опубликована 27.09.2022

Corresponding author: Hanna Alkhasova, *address:* ul. Studencheskaya 1A, Khanty-Mansiysk, 628011, Khanty-Mansiyskiy avtonomnyy okrug – Yugra, Russian Federation; *e-mail:* gulerkhalum@mail.ru

For citation: Alkhasova H.M., Zinov'eva A.V., Nikulina E.G., Kalashnikova S.P., Gagaro M.A., Solov'ev V.G. Effect of Black Cumin Oil on Various Components of Haemostasis in Rats with Exogenous Thrombinemia. *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 3, pp. 263–273. DOI: 10.37482/2687-1491-Z113

